

This Page Is Inserted by IFW Operations  
and is not a part of the Official Record

## **BEST AVAILABLE IMAGES**

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images may include (but are not limited to):

- BLACK BORDERS
- TEXT CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES
- FADED TEXT
- ILLEGIBLE TEXT
- SKEWED/SLANTED IMAGES
- COLORED PHOTOS
- BLACK OR VERY BLACK AND WHITE DARK PHOTOS
- GRAY SCALE DOCUMENTS

**IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.**

As rescanning documents *will not* correct images,  
please do not report the images to the  
Image Problem Mailbox.

<p>91-216105/30 A96 B07 C03 D22 (D16) TEXT= 12.01.90 TEXTILE &amp; HABERDASH *DE 4000-797-A 12.01.90-DE-000797 (18.07.91) A61f-13 A61i-02/08 A61i-15/44 B01j-20/24 C08b-15/02 C08j-09/36 C08l-01/04 C12n-09/50 C12n-11/02 Biologically active material for prepn. of bandages - consists of ferment covalently bonded to textile carrier C91-093831</p>	<p>A(12-V3A, 12-W11L) BC(4-B2C, 4-C2A, 12-A1, 12-A7, 12-M2D) D(5-A1A, 5-A1B)</p>
<p>A biologically active material (I) consists of a textile substance as carrier containing a covalently attached enzyme so that the ratio between the enzyme and the carrier is 0.02 -0.5 wt.% enzyme to 99.98-99.50 wt.% carrier. <u>USE/ADVANTAGE</u> (I) can be used to prepare a bandage consisting of a protecting layer, an absorption layer and a wound contact layer, at least one of which contains (I). The bandage can be used to treat patients suffering from suppurating necrotic disorders, chills and trophic ulcers. Compared to known agents (I) allows the pharmaceutical to act for a prolonged time, can be stored for a longer time under normal conditions in its packed form, enables the healing effect to take place more rapidly and contains smaller quantities of biologically active material. The raw materials are readily available. (I) can easily be prepd. on an industrial scale.</p>	<p>Wounds treated with (I) healed after 15 +/- 2.1 days compared treatment with native enzyme 20.0 +/- 1.5 days and hypertonic soln. with antiseptic 26.0±2.2 days. <u>PREFERRED COMPONENTS</u> Pref. the textile material is of natural, synthetic or plastic fibres and is woven, non-woven or knitted. Pref. the enzyme is a proteolytic, collagenolytic or bacterolytic ferment. (I) is pref. in the form of a lint of fibre size 1.0- 15mm or in the form of a powder of particle size 0.001-1.0mm <u>PREPARATION</u> (I) can be prepared by: (a) activating the chemically inactive textile carrier to form reactive functional gps. with a content of 0.0625-3.125mg - e.g. per g carrier; (b) immobilising the enzyme from a buffer soln. of pH 6.5- 7.5 at room temp. for 8-16 hrs. onto the pre-activated carrier so that chemical bonds are formed between the carrier and the enzyme; (c) pressing the resulting material in known manner; (d) rinsing with water until the rinsings are enzyme-free; DE4000797-A+</p>

C 1991 DERWENT PUBLICATIONS LTD.  
128, Theobalds Road, London WC1X 8RP, England  
US Office: Derwent Inc., 1313 Dolley Madison Boulevard,  
Suite 401, McLean, VA22101, USA  
Unauthorized copying of this abstract not permitted

- (e) drying the material at room temp.; and  
(f) hermetically packing and sterilising the material.

Sterilisation is pref. with  $\gamma$ -rays in doses of 25 KGy. Cellulose-contg. carriers are pref. activated by oxidation with alkali periodate to form dialdehyde cellulose. Carriers contg. no cellulose units are pref. activated by acid hydrolysis followed by rinsing in water and then reacting the hydrolysed carrier with a soln. of a substance contg. reactive functional gps., pref. a glutaraldehyde soln. and then rinsing with water, or a dimethyl sulphate soln. and then rinsing with ethyl alcohol and with phosphate buffer.

#### EXAMPLE

9.4g iodic acid were added to 3.3l water and this soln. mixed with a soln. of 1.6g NaOH in 3.3l water and stirred for 3-6 min. to give a sodium periodate soln. of pH 5. 1kg woven textile substance (medical cotton lint) were added to the soln. and activated for 14 hrs. in the dark. After activation the resulting dialdehyde cellulose was squeezed out washed 4 times with 10l water and again squeezed. The concn. of reactive aldehyde gps. was 0.0625 mg.eq. per g.

A phosphate buffer soln. was prepd. by mixing a soln. contg. 5g potassium-dihydrogenorthophosphate in 3.3l water with a soln. contg. 37g sodium hydrogen orthophosphate in 3.3l water. The buffer soln. had pH7.5. 0.4g Hydrolytin

enzyme was added to the buffer soln. and stirred for 10-20 min. until the enzyme had dissolved.

1 kg of the dialdehyde cellulose was added and the mixt. kept for 12 hrs at room temp. to immobilise the enzyme. The substance was rinsed until no more protein was detected in the rinsings, squeezed out and left to dry in the air for 24 hrs. The resulting cotton tissue had prolonged activity. The amt. hydrolytin was 0.2mg/g cotton tissue i.e. 0.02 wt.%. (14pp1401HBDwgNo0/0).

DE4000797-A

C 1991 DERWENT PUBLICATIONS LTD.  
128, Theobalds Road, London WC1X 8RP, England  
US Office: Derwent Inc., 1313 Dolley Madison Boulevard,  
Suite 401, McLean, VA22101, USA  
Unauthorised copying of this abstract not permitted



DEUTSCHES  
PATENTAMT

⑩ **Offenlegungsschrift**  
**DE 40 00 797 A 1**

① Aktenzeichen: P 40 00 797.9  
② Anmeldetag: 12. 1. 90  
③ Offenlegungstag: 18. 7. 91

⑤ Int. Cl. 5:  
**C 12 N 11/02**  
C 12 N 11/08  
C 12 N 9/50  
A 61 L 2/08  
A 61 F 13/00  
A 61 L 15/44  
A 61 L 15/46  
C 08 J 9/36  
C 08 L 1/04  
C 08 B 15/02  
B 01 J 20/24  
B 01 J 20/26  
// A 61 K 37/64, C 08 J  
9/36, C 08 L 77:02

DE 40 00 797 A 1

④ Anmelder:

Vsesojuznyj naučno-issledovatel'skij institut  
tekstilno-galanterejnoj promyšlennosti  
naučno-proizvodstvennogo ob'edinenija  
«Tekstilgalanterej» Moskovskij medicinskij  
stomatologičeskij institut imeni N.A. Semaško,  
Moskau/Moskva, SU

⑤ Vertreter:

von Föner, A., Dipl.-Chem. Dr.rer.nat.; Ebbinghaus,  
D., Dipl.-Ing.; Finck, K., Dipl.-Ing. Dr.-Ing.,  
Pat.-Anwälte, 8000 München

⑦ Erfinder:

Rylcev, Vladimir Valentinovič; Filatov, Vladimir  
Nikolaevič, Moskau/Moskva, SU; Vlasov, Lev  
Grigorievič, Moskau/Moskva, (verstorben), SU;  
Samoilova, Tatjana Igorevna; Virnik, Rimma  
Borisovna; Berdnikova, Ljudmila Petrovna; Kovarskij,  
Aleksandr Vasil'evič; Pronin, Vladimir Ivanovič;  
Velšer, Leonid Zinovievič; Rozanov, Jurij Lvovič;  
Makarov, Vladimir Aleksandrovič, Moskau/Moskva,  
SU; Lakin, Kapiton Michailovič, Moskau/Moskva,  
(verstorben), SU; Pronin, Sergej Vladimirovič;  
Filatov, Nikolaj Vladimirovič; Maksimovskij, Jurij  
Michailovič; Šalnev, Anatolij Nikolaevič;  
Šapošnikov, Julij Georgievič; Berčenko, Gennadij  
Nikolaevič, Moskau/Moskva, SU

ifungsantrag gem. § 44 PatG ist gestellt

1 Biologisch aktives Material, Verfahren zu seiner Herstellung sowie Verbandmittel

1 Die Erfindung bezieht sich auf die Medizin, insbesondere  
auf biologisch aktive Materialien.  
Biologisch aktives Material enthält einen Träger aus Textil-  
stoff und ein darauf immobilisiertes Ferment, das mit  
diesem Träger kovalent verbunden ist, wobei das Verhältnis  
der Masse des Trägers und der des Ferments in %  
99,98-99,50 : 0,02-0,50 beträgt.  
Das Material wird durch die Aktivierung des Textilträgers  
und die darauffolgende Immobilisierung eines biologisch  
aktiven Stoffes auf den aktivierten Träger erhalten.  
Das Material kann zur Herstellung von Verbandmittel sowie  
anderer medizinischer Formen, z. B. Scharpie, Pulver, Sus-  
pension, verwendet werden.

## Beschreibung

Die vorliegende Erfindung betrifft ein biologisch aktives Material, ein Verfahren zu seiner Herstellung und ein auf seiner Grundlage hergestelltes Verbandmittel.

Das biologisch aktive Material wird bei der Behandlung von Traumen, Erfrierungen, trophischen Geschwüren, eitrigen und nekrotischen Wunden und bei Erkrankungen, die von der Bildung nekrotischer Abschnitte und der Ansammlung eines dichten und zähen Exsudats begleitet werden, in der Chirurgie, Stomatologie, Urologie, Proktologie und Gastroenterologie verwendet. Darüber hinaus kann das biologisch aktive Material in der Veterinärmedizin und in der Biotechnologie, z. B. als Sorbent bei der Herstellung von Trypsininhibitoren —  $\alpha_1$ -Antitrypsin — angewendet werden.

In der Medizin sind native proteolytische Enzympräparate zur Behandlung eitriger und entzündlicher Erkrankungen bekannt. Diese Fermente sind jedoch teuer und schwer zu beschaffen. Obgleich diese Fermente eine gewisse Wirksamkeit aufweisen, sind sie instabil gegenüber den in der Wundabsonderung enthaltenen Inhibitoren sowie gegenüber pH-Veränderungen und Temperaturfaktoren. Darüberhinaus verfügen die genannten Fermente über antigene (allergische) und pyrogene Eigenschaften.

Bekannt ist ein folienartiger biologisch aktiver Stoff, der einen Träger enthält, z. B. Triacetat und sekundäres Acetat der Cellulose, sowie ein proteolytisches Ferment, z. B. Trypsin,  $\alpha$ -Chymotrypsin. Die genannten Komponenten setzen sich folgendermaßen zusammen: 80–99 Masse-% Triacetat (sekundäres Acetat) der Cellulose und Rest Ferment (SU-PS 7 00 138).

Dieses Material wird durch Emulgieren einer wäßrigen Lösung eines proteolytischen Ferments in Celluloseester-Lösung, in organischem Lösungsmittel, das mit Wasser nicht mischbar ist, mit darauffolgender Bildung der Folie gewonnen. Das proteolytische Ferment ist im fertigen Material in Form kleinster Einschlüsse vorhanden.

Dieses Material hat die Fähigkeit, durch das ständige Absondern kleiner Enzymdosen von seiner Oberfläche eine lange nekrolytische Wirkung auszuüben.

Nach dem Austritt des Ferments aus dem Material erhält es jedoch die Eigenschaften eines nativen Ferments mit allen seinen Nachteilen wie Instabilität gegenüber Inhibitoren, pH- und Temperaturveränderungen sowie Antigenität und Pyrogenität. Darüberhinaus sei auf einen beträchtlichen Verbrauch des Ferments von bis zu 20 Masse-% hingewiesen.

Die hohe Wahrscheinlichkeit der Inaktivierung von Fermenten in organischen Lösungsmitteln, die zur Herstellung von Folienmaterial oder Monofilamenten verwendet werden, bedeutet eine Einschränkung der Anwendung dieses Materials. Das Material als solches kann nur als Dränagestoff verwendet werden, als Verbandmaterial ist es nicht geeignet.

Bekannt ist auch ein biologisch aktives Körnchenmaterial, das Trägersubstanzen enthält, z. B. Verbindungen des Typs Dextran, Chitin, Chitosan und die darauf immobilisierten Fermente Chymotrypsin und Trypsin (FR-OS 25 56 222). Sie setzen sich folgendermaßen zusammen: 80,0–80,5 Masse-% Trägersubstanz, Rest Ferment. Das Material hat eine prolongierte Wirkung. Das Ferment hat dabei keine Möglichkeit, in den Kreislauf einzudringen; es nicht antigen.

Zu den Mängeln des Materials zählen ebenso der erhöhte Gehalt an Ferment (bis zu 20 Masse-%) und die hohen Kosten. Außerdem werden zur Lagerung des Materials in extra zubereiteten Pufferlösungen bei niedrigen Temperaturen (bis zu 2° C) spezielle Anlagen und Apparaturen benötigt.

Bekannt ist ein Verfahren zur Herstellung eines biologisch aktiven Materials, das folgendermaßen durchgeführt wird:

- Man stellt eine wäßrige Lösung eines proteolytischen Ferments, vorzugsweise von Trypsin, her;
- in einem mit Wasser nicht mischbaren organischen Lösungsmittel stellt man eine Lösung des Celluloseesters, in diesem Fall des Cellulosetriacetats, her;
- die erste Lösung wird in der zweiten emulgiert;
- im Trockenverfahren werden aus dem Material Arzneimittelformen, z. B. Plättchen, Folien, usw., hergestellt;
- die fertigen Arzneimittelformen werden bei 25° C in einem Vakuum-Trockenschrank eine Stunde gehalten (SU-PS 7 00 138).

Nach diesem Verfahren wurden biologisch aktive Materialien erhalten, die sich folgendermaßen zusammensetzen:

Cellulosetriacetat bzw. sekundäres Acetat der Cellulose	80 bis 99 Masse-%
Trypsin	1 bis 20 Masse-%

Die Nachteile dieses Verfahren sind folgende:

- großer Enzymverbrauch (bis 20%),
- das Enzym büßt seine Aktivität beim Emulgieren in einem organischen Lösungsmittel teilweise ein,
- es fehlt an chemischer Bindung zwischen dem Ferment und der Trägersubstanz, was darauf zurückzuführen ist, daß das Ferment nur mit Hilfe von physikalischen Kräften im Material eingeschlossen ist,
- die Absonderung des Ferments in das Wundexsudat in Form eines nativen Präparates kann zu negativen Nebeneffekten, z. B. zu allergischen Reaktionen, führen, und

es ist eine spezielle Ausrüstung, ein Vakuum-Trockenschrank, erforderlich.

Das nach dieser Methode in Form von Plättchen erhaltene Material kann nicht als Verbandmittel verwendet werden, weil es nicht die erforderlichen sanitärhygienischen Eigenschaften wie Hygroskopizität, Luftdurchlässigkeit, Elastizität usw. aufweist. Das Material kann lediglich als Dränagestoff dienen.

Bekannt ist ein weiteres Verfahren zur Herstellung biologisch aktiver Stoffe, bei dem man Teilchen des Materials (der Trägersubstanz) — vernetztes Dextran, Chitin und Chitosan — in Wasser quellen läßt. Es wird verdünnt. Das Material wird unter Rühren bei 50°C mit der aktivierenden Lösung versetzt. Zur aktivierenden Lösung, in dem sich das Material befindet, werden eine wäßrige Natriumcarbonatlösung und Salzsäure gegeben. Die Lösung wird bei 50°C umgerührt. Das erhaltene Gemisch wird filtriert. Das verbleibende Material wird mit einer wäßrigen Acetonlösung und Wasser gespült. Dabei erhält man das aktivierte Material, das bei 2°C in einem Phosphatpuffer gelagert werden kann. Es wird eine Fermentlösung, z. B. eine Chymotrypsin-Pufferlösung hergestellt. Das Ferment wird auf dem aktivierten Material — vernetztem Dextran, Chitin und Chitosan — immobilisiert. Das Material mit dem immobilisierten Chymotrypsin wird abwechselnd in einer Borat- und Acetat-Pufferlösung gespült, die Natriumchlorid in unterschiedlicher Konzentration enthält. Das Material wird mit natriumchloridfreiem Boratpuffer gespült. Das Material mit dem immobilisierten Ferment wird lyophilisiert (FR-OS 25 56 222, DE-OS 34 44 746, CS-PS 2 49 311).

Nach diesem Verfahren wurden biologisch aktive Materialien erhalten, die sich folgendermaßen zusammensetzen:

Ferment	19,5 bis 20 Masse-%
Trägersubstanz	Rest

Dieses Verfahren weist folgende wesentliche Nachteile auf:

- großer Fermentverbrauch (bis zu 20%),
- komplizierte Herstellungstechnologie und folglich eine geringe Produktivität und hohe Kosten,
- es werden seltene und exotische Rohstoffe, z. B. Chitin aus Krabbenpanzern oder aus dem Mycel von *Penicillium chrysogenum*, verwendet,
- es sind spezielle Ausrüstungen zur Lagerung und Lyophilisierung des Materials erforderlich.

Das nach diesem Verfahren hergestellte biologisch aktive Material kann nicht als Verbandmittel, sondern nur als Streupulver oder Suspension verwendet werden, weil es als Endprodukt ein Pulver mit immobilisiertem Ferment mit einer Teilchengröße von 0,01 — 0,5 mm darstellt.

Bekannt ist ein biologisch aktives Verbandmittel, das sich aus drei Schichten zusammensetzt, einer Schutzschicht, einer Absorptionsschicht und einer Wundkontaktschicht (GB-PS 20 92 006). Dieses Mittel weist eine dünne Fermentschicht auf, die sich auf der Innenseite der Wundkontaktschicht befindet. Die Schutzschicht besteht entweder aus einem gewebten oder aus einem nichtgewebten Stoff.

Die Absorptionsschicht besteht aus Baumwolle oder Viskose (Watte) und Kunstseide.

Die Wundkontaktschicht wird aus gewebten oder nichtgewebten Textilien bzw. aus einem Polyester-, Polyamid-, Polyurethan-, Polyethylen-, Polypropylen- oder Cellulosetriacetatlochfilm hergestellt und enthält metallisches Kupfer bzw. Kupferverbindungen.

Bei der Wechselwirkung zwischen dem Wundsekret und dem jeweiligen Verbandmittel treten alle negativen Eigenschaften des Ferments in nativer Form in Erscheinung. Es sind dies konkret die Instabilität gegenüber den Inhibitoren, die im Wundsekret enthalten sind, gegenüber pH-Veränderungen und Temperaturschwankungen, die Antigenität und Pyrogenität sowie die hohen Kosten, die durch den erhöhten Fermentverbrauch verursacht werden.

Ziel der vorliegenden Erfindung ist es, ein solches biologisch aktives Material herzustellen, das die Wirkung der in ihm enthaltenen Pharmaka prolongiert, das sich für längere Lagerung in verpacktem Zustand unter normalen Bedingungen unter Beibehaltung aller sanitärhygienischen Eigenschaften eines Verbandmaterials eignet, bei dem der Heileffekt schneller eintritt und der Gehalt biologisch aktiver Stoffe dabei geringer ist und das als Verbandmittel effektiv verwendet werden kann.

Ein weiteres Ziel der Erfindung ist die Entwicklung eines solchen Verfahrens zur Herstellung eines biologisch aktiven Materials, durch das der erhaltene Stoff als Verbandmaterial verwendet werden kann, das technologisch einfach ist, das wegen der Verwendung zugänglicher Rohstoffe keinen großen materiellen Aufwand erfordert und wodurch der Stoff industriell leicht hergestellt werden kann.

Ein weiteres Ziel der Erfindung ist es, ein Verbandmittel zu schaffen, das bei wesentlich geringerem Fermentverbrauch einen hohen Heileffekt aufweist, sich durch Stabilität gegenüber den Inhibitoren im Wundsekret und gegenüber pH-Veränderungen und Temperaturschwankungen auszeichnet, sowie keine antigenen und pyrogenen Eigenschaften aufweist.

Diese Aufgabe wird erfindungsgemäß dadurch gelöst, daß ein neues biologisch aktives Material entwickelt wurde, das eine Trägersubstanz und ein darauf immobilisiertes Ferment enthält, wobei erfindungsgemäß als Träger ein Textilstoff verwendet wird. Dabei ist im Material ein auf ihm immobilisiertes Ferment enthalten, das mit dem Textilträger in folgender Zusammensetzung kovalent verbunden ist:

Ferment	0,02 bis 0,50 Masse-%
Träger	99,98 bis 99,50 Masse-%

5 Der im biologisch aktiven Material verwendete Textilstoff ist z. B. ein nichtgewebter oder ein gewebter bzw. gestrickter Stoff, auf dem das Ferment immobilisiert wird.

Der Textilstoff wird deswegen verwendet, weil er selbst eine schwach ausgeprägte Heilwirkung hat; er dräniert die Wunde, absorbiert Mikroben und Toxine, schützt die Oberfläche der Wunde vor Schmutz und verhindert einen allzu großen Flüssigkeitsverlust.

10 Der Textilstoff kann aus natürlichen Fasern, z. B. aus Baumwoll-, Flachs-, Seiden- und Wollfasern, oder aus synthetischen Fasern, z. B. Polyacrylnitril-, Polycaproamid und Polyurethanfasern, hergestellt werden. Es eignen sich auch Kunstfasern, z. B. Triacetatfasern aus sekundärem Celluloseacetat oder Viskosefasern.

Erfindungsgemäß ist das auf dem Textilstoff immobilisierte Ferment mit diesem Stoff in folgender Zusammensetzung der genannten Komponenten des erfindungsgemäßen Materials kovalent verbunden:

Ferment	0,02 bis 0,50 Masse-%
Textilstoff	99,98 bis 99,50 Masse-%

20 Dieses Verhältnis ist dadurch bedingt, daß die Verwendung des biologisch aktiven Materials mit einem Fermentgehalt von weniger als 0,02 Gew.-% den Heileffekt drastisch vermindert (um mehr als das 1,5fache). Die Verwendung des Materials mit einem Fermentgehalt von mehr als 0,50 Masse-% verkürzt die Behandlungszeit, die im Durchschnitt  $14 \pm 2$  Tage beträgt, nicht wesentlich. Die Kosten des Materials und der Behandlung werden jedoch in diesem Fall erheblich höher.

25 Unter den Bedingungen einer medizinischen Behandlung beträgt die Dauer des Kontakts des erfindungsgemäßen Materials mit der Wunde zweckmäßigerweise 48 bis 96 Stunden.

Bei Lagerung unter normalen Bedingungen (Raumtemperatur von etwa 20°C in verpackter Form) bleibt das Material mindestens fünf Jahre wirksam.

30 Durch die Anwendung des Materials kann erfindungsgemäß der Heileffekt durchschnittlich um das 1,5fache bei 1/10 bis 1/30 der konventionellen Dosen gegenüber der Genesungszeit mit Hilfe bekannter biologisch aktiver Materialien bzw. nativer Fermente beschleunigt werden. Das erfindungsgemäße Material ist nicht toxisch und ruft keine allergischen Reaktionen hervor.

Erfindungsgemäß wird der Textilträger zweckmäßigerweise aus natürlichen Fasern hergestellt. Das gewährleistet bessere Kontaktbedingungen zwischen der Wunde und dem Material, die den Komfortbedingungen sehr nahe kommen.

35 Zur Erweiterung der Rohstoffbasis ist es erfindungsgemäß zweckmäßig, den Textilträger aus synthetischen bzw. aus Kunstfasern herzustellen.

Erfindungsgemäß ist es ferner zweckmäßig, daß das Material proteolytische (Hygrolitin, Protosubtilin, Terri-lytin, Trypsin), kollagenolytische (Kollagenase) oder bakteriolytische (Lysozym) Fermente enthält, durch die 40 denaturierte Eiweiße unterschiedlicher Struktur zersetzt werden können und die zur Wundreinigung beitragen. Das erfindungsgemäß hergestellte Material kann je nach der Form des Trägers als Tücher, Binden, Verbände usw. ausgeführt sein.

Erfindungsgemäß ist es auch zweckmäßig, daß das biologisch aktive Material eine Scharpie mit 1,0 bis 15-mm-Fasern darstellt, wodurch dieses Material in der Stomatologie und zur Behandlung tiefer, z. B. eitriger 45 Stichwunden komplizierter Form, verwendet werden kann.

Das erfindungsgemäße Material kann auch in Form eines Pulvers mit einer Teilchengröße von 0,001 bis 1,00 mm vorliegen. In diesem Fall eignet sich das Material zur Behandlung von großen Wundflächen und Wundflächen komplizierter Konfiguration.

Das Material eignet sich zur Behandlung eitriger und nekrotischer Wunden, akuter und chronischer Periodon- 50 titis, zur Behandlung von Wunden komplizierter Konfiguration, von Höhlungen und Hohlorganen des lebenden Organismus, die einen engen Ausgangskanal aufweisen, so z. B. zur Behandlung von Entzündungen in der Harnblase.

Bei der experimentellen Erprobung des erfindungsgemäßen Materials und während klinischer Untersuchun- 55 gen wurde festgestellt, daß es biologisch und therapeutisch überaus aktiv ist. Spezielle Untersuchungen haben gezeigt, daß es in den ersten vier Tagen nach dem Kontakt mit der Wunde besonders aktiv ist.

Bei den untersuchten Tieren wurden keine allergischen Reaktionen auf das erfindungsgemäß erhaltene biologisch aktive Material nachgewiesen. Veränderungen der Funktionen der Hämostase wie der Gehalt an 60 Produkten des Fibrinogenzerfalls sowie des Fibrinogengehalts und der fibrinolytischen Aktivität wurden ebenfalls nicht nachgewiesen.

Bei den Untersuchungen der Bakterienkulturen aus den Wunden vor und nach der Anwendung des erfindungsgemäßen Materials konnte eine Einengung des Spektrums der angelegten Mikroorganismen, eine Verminderung ihrer Virulenz aufgrund des Ersatzes durch eine weniger pathogene Flora und eine geringere Resistenz gegenüber Antibiotika nachgewiesen werden. Die Anwendung des erfindungsgemäßen Materials führt zu einer intensiveren Wundoberflächenentkeimung, zu einer Reduzierung der Vorbereitungszeit von Kranken auf plasti- 65 sche Operationen und zu einer Verkürzung der stationären medizinischen Behandlung der Kranken durchschnittlich um 10 Tage.

Während der gesamten Behandlungsperiode wurden Harn- und Blutanalysen der Kranken vorgenommen und ihre Temperatur gemessen. Durch die Anwendung des erfindungsgemäßen Materials hervorgerufene allgemei-

ne oder lokale Komplikationen wurden in keinem Fall registriert.

Das erfindungsgemäße Material kann zum Beispiel als Verbandmittel verwendet werden, das einen aus wenigstens drei Schichten bestehenden Verband darstellt, einer Schutzschicht, einer Absorptionsschicht und einer Wundkontaktschicht.

Das Verbandmittel kann in mehreren Varianten hergestellt werden, z. B. mit einer oder zwei Schichten des biologisch aktiven Textilmaterials und des mit ihm kovalent verbundenen immobilisierten Ferments.

Die Schutzschicht des Verbandmittels wird erfindungsgemäß in allen Varianten aus gewebten, nichtgewebten oder gestrickten Textilstoffen hergestellt.

Die Wundkontaktschicht wird erfindungsgemäß in allen Herstellungsvarianten des Verbandmittels aus einem biologisch aktiven Material hergestellt, das einen Textilstoffträger aus Natur- bzw. Synthese- oder Kunstfasern sowie ein auf diesem Träger immobilisiertes kollagenolytisches (Kollagenase), proteolytisches (Hygrolitin, Protosubtilin, Terrilytin, Trypsin) oder bakteriolytisches (Lysozym) Ferment enthält. Dabei ist das betreffende Ferment mit diesem Träger in folgender Zusammensetzung kovalent in Masse-% verbunden:

Träger	99,98 bis 99,50
Ferment	0,02 bis 0,50

15

Das Textilmaterial zur Herstellung der Wundkontaktschicht des Verbandmittels stellt einen gestrickten, gewebten oder nichtgewebten Stoff dar.

In einem Ausführungsbeispiel des Verbandmittels mit einer Schicht des biologisch aktiven Materials als Kontaktschicht wird die Absorptionsschicht aus einem gewebten, nichtgewebten oder gestrickten Stoff ohne biologisch aktiven Stoff hergestellt.

In einem weiteren Ausführungsbeispiel des Verbandmittels mit zwei Schichten des biologisch aktiven Materials stellt man die Absorptionsschicht aus einem Material her, das ein bakteriolytisches Ferment, z. B. Lysozym, enthält. Dieses Material ist ein gewebter, nichtgewebter oder gestrickter Stoff. Das Verhältnis zwischen Ferment und Träger beträgt in Masse-% 0,02 - 0,50 : 99,98 - 99,50. Darüberhinaus kann die Absorptionsschicht als Scharpie (Watte) aus einem Textilmaterial mit einem immobilisierten bakteriolytischen Ferment hergestellt werden, wobei die Faserlänge von 1,0 bis 15 mm beträgt, oder aus einem Pulver desselben Materials mit einer Körnchengröße von 0,001 bis 1 mm.

Durch Elemente des Verbandmaterials wie Heftpflaster, Velcroband usw. kann es am Kranken befestigt werden.

Das Verbandmittel wird nach traditionellen Technologien der Textil- und Konfektionsindustrie hergestellt.

Durch die Anwendung des erfindungsgemäßen Verbandmittels einige Stunden nach dem Eintritt des Traumas (nach der Verletzung) kann einer Infizierung vorgebeugt und die folgende Behandlung um zwei bis vier Tage verkürzt werden.

Das oben beschriebene biologisch aktive Material wird erfindungsgemäß in zwei Stufen hergestellt: durch Aktivierung eines chemisch inaktiven Trägers, in diesem Fall eines Textilträgers in Form von Geweben, und darauffolgender Immobilisierung des biologisch aktiven Stoffes auf dem aktivierten Träger, in diesem Fall eines Ferments, z. B. Protosubtilin, Hygrolitin, Terrilytin, Trypsin, Lysozym und Kollagenase.

Bei der Aktivierung handelt es sich um die Einführung reaktionsfähiger funktioneller Gruppen in den Textilträger. Der Aktivierungsprozeß hängt von der chemischen Zusammensetzung (Natur-, Synthetik- und Kunstfasern) und von der Textilstruktur des Trägers (Geflechtsstruktur sowie Dicke und Fadendrehzahl, Dichte des Textilmaterials usw.) ab. Die Aktivierung wird bis zu einem Gehalt an reaktionsfähigen funktionellen Gruppen von 0,0625 bis 3,125 mg-eq. pro Gramm des Trägers durchgeführt.

Ein cellulosehaltiger Textilträger wird durch seine Oxidation mit Alkaliperiodat, z. B. Natriumperiodat, aktiviert bis Dialdehydcellulose entsteht. Der aktivierte Textilträger enthält so 0,0625 bis 3,125 mg-eq. reaktionsfähige funktionelle Gruppen pro Gramm des Trägers.

Ein Textilträger aus synthetischen Fasern (Träger ohne Cellulose), z. B. aus Polycapramidfasern, wird durch Säurehydrolyse des Trägers mit darauffolgendem Spülen und durch Reaktion des hydrolysierten Trägers mit einer Lösung aktiviert, die einen Stoff mit reaktionsfähigen funktionellen Gruppen enthält. Nachdem der Gehalt an diesen Gruppen im Träger 0,0625 bis 0,3125 mg-eq. pro Gramm des Trägers erreicht hat, wird die Aktivierung beendet. Zweckmäßig ist die Anwendung starker anorganischer Säuren, z. B. Salzsäure oder Schwefelsäure. Der hydrolysierte Träger aus synthetischen Fasern soll entweder mit einer Glutaraldehydlösung mit darauffolgendem Spülen mit Wasser oder mit einer Dimethylsulfatlösung mit darauffolgendem Spülen des Trägers mit Ethylalkohol und mit Phosphatpuffer bearbeitet werden.

Die Immobilisierung des biologisch aktiven Stoffes, in diesem Fall des Ferments, auf dem aktivierten Textilträger erfolgt auf einer Pufferlösung mit einem pH von 6,5 bis 7,5 bei Raumtemperatur im Laufe von 8 bis 16 Stunden. Dabei entstehen durch die Reaktion der reaktionsfähigen Gruppen des Textilträgers mit den freien funktionellen Gruppen des biologisch aktiven Stoffes, in diesem Fall der Fermente, kovalente chemische Bindungen zwischen dem Textilträger und dem Ferment. Dadurch wird das Textilmaterial mit einem chemisch (kovalent) immobilisierten biologisch aktiven Stoff erhalten, der eine verlängerte Wirkung aufweist. Die Immobilisierung erfolgt bis zum Erhalt eines biologisch aktiven Fermentmaterials mit einem Fermentgehalt von 0,02 bis 0,50 Masse-%.

Das so erhaltene Gewebe wird ausgepreßt, von dem Restferment gereinigt, getrocknet, in die gewünschte Größe gebracht und hermetisch abgedichtet, z. B. in hermetisch abgedichtete Polyethylenpakete verpackt und durch gamma-Strahlung in an sich bekannter Weise sterilisiert.

Vor der Verpackung in Polyethylenfolie kann dem Material nötigenfalls durch bekannte Verfahren die



erforderliche Form gegeben werden, z. B. Tücher, Scharpie, Pulver usw.

Das erfindungsgemäße Verfahren ist im Vergleich zu den bisher bekannten in Bezug auf die Durchführung des Verfahrens und die dabei verwendeten Apparaturen einfach und billig.

Durch das erfindungsgemäße Verfahren kann ein Material hergestellt werden, das die Eigenschaften eines Heilmittels und eines Verbandmittels vereint. Das Material behält ferner alle sanitärhygienischen, physikalischen und chemischen Eigenschaften des ursprünglichen Verbandmaterials bei.

Das auf diese Weise erhaltene biologisch aktive Material ist in verpackter Form bei Lagerung unter normalen Bedingungen mindestens fünf Jahre medizinisch hochwirksam.

In den Beispielen wird das erfindungsgemäße Verfahren für verschiedene Textilträger näher beschrieben.

Das auf diese Weise erhaltene Material wurde unter klinischen Bedingungen bei der Behandlung von 3200 Kranken erprobt, die an eitrige-nekrotischen Erkrankungen, Erfrierungen und tropischen Geschwüren litten.

Das erfindungsgemäße Material wurde lokal folgendermaßen angewendet: nach der chirurgischen Behandlung der Wunde (Ausschneiden der eitrige-nekrotischen Masse, Öffnen der Taschen, Durchschneiden der Brücken) und nach der Bildung einer einheitlichen Höhle wurde das mit physiologischer Lösung getränkte biologisch aktive Material in Form von Tüchern oder Watte (Scharpie) eingeführt.

Dabei wurde festgestellt, daß bei der Behandlung mit dem erfindungsgemäßen Material die Wunde nach  $15 \pm 2,1$  Tagen verheilt war, während es bei konventioneller Behandlung einer Kontrollgruppe von Kranken (3110 Patienten) mit hypertotonischer Lösung und Antiseptika  $26 \pm 2,2$  Tage dauerte. Mit anderen Worten wird durch die Anwendung des erfindungsgemäßen Materials die Heilung im Durchschnitt um das 1,5fache beschleunigt.

Während der klinischen Anwendung des erfindungsgemäßen Materials wurden in keinem Fall toxische oder allergische Reaktionen festgestellt.

Das erfindungsgemäße Material weist wegen des Vorhandenseins eines mit der Oberfläche kovalent verbundenen Ferments einen höheren Grad von Atraumatismus auf. Der Kraftaufwand zum Ablösen des Materials von der Wundoberfläche ist halb so groß wie bei einem traditionellen nichtmodifizierten Verbandmaterial.

Die klinischen Erprobungen des erfindungsgemäßen Materials zeigten eine hohe Effektivität bei der Behandlung von eitrigen bzw. nekrotischen Prozessen (eine 1,3- bis 1,8fache Verkürzung der Behandlungsdauer), einen hohen Grad an Atraumatismus (der Kraftaufwand zum Ablösen des Materials von der Wunde ist halb so groß), einen geringeren Fermentverbrauch (eine 10- bis 30fache Verringerung des Verbrauchs nativer Fermente bei der Behandlung der gleichen Krankheiten), eine mindestens 25fache Verringerung im Vergleich zu bekannten Analoga (0,5- bis 20%iger Fermentgehalt in Analoga gegenüber einem 0,02- bis 0,5%igen Gehalt im erfindungsgemäßen Material).

Die Überprüfung der Stabilität des erfindungsgemäßen Materials nach der Sterilisation durch gamma-Strahlen hat gezeigt, daß es bei der Lagerung in verpackter Form unter normalen Bedingungen ( $20^\circ\text{C}$ ) seine heilende Wirkung sowie alle physikalisch-mechanischen und sanitärhygienischen Eigenschaften mindestens fünf Jahre lang beibehält.

Das erfindungsgemäße Material weist keine Nebenwirkungen und Kontraindikationen auf.

Die klinische Wirksamkeit bei Anwendung des erfindungsgemäßen biologisch aktiven Materials, z. B. mit immobilisiertem Hygrolitin, wird im Vergleich zu den traditionellen Methoden der Behandlung eitrige-nekrotischer Wunden der Weichteile anhand folgender Tabelle veranschaulicht.

Tabelle

45 Merkmale des Behandlungsprozesses	Behandlungsdauer (in Tagen)		
	mit dem erfindungsgemäßen Material (mit immobilisiertem Ferment)	mit nativem Ferment	mit hypertotonischer Lösung, mit Antiseptika
50 vollständige Reinigung der Wunde und Bildung von Granulationsinseln	$4,5 \pm 0,2$	$7,8 \pm 0,5$	$9,5 \pm 0,6$
55 vollständige Heilung der Wunde ab Beginn der Behandlung	$15,0 \pm 2,1$	$20,0 \pm 1,5$	$26,0 \pm 2,2$

60 Die klinische Behandlung hat gezeigt, daß durch die Anwendung des Textilmaterials mit immobilisierten Fermenten bei Patienten mit eitrigen chirurgischen Erkrankungen der Gewebe die allgemeine Behandlungsdauer um das 1,3 – 1,8fache verkürzt werden kann.

Unter den Bedingungen der Enzymotherapie verläuft die Reinigung der Wunden und die Bildung von Granulationen um das 1,7 – 2,1fache schneller.

65 Zur Illustration der Erfindung werden konkrete Beispiele des Verfahrens der Herstellung des biologisch aktiven Stoffes und des Verbandmittels angeführt.

## Beispiel 1

In einen Reaktor werden 3,3 l Wasser eingebracht. Bei laufendem Rührer werden 9,4 g Jodsäure zugegeben. In einem anderen Reaktor wird derselben Wassermenge unter Rühren 1,6 g Natriumhydroxid zugegeben. Beide Lösungen werden 5 bis 15 Minuten gerührt bis sich die Kristalle der Säure und des Natriumhydroxids vollständig gelöst haben. 5

Dann werden beide Lösungen vermischt und drei bis sechs Minuten gerührt. Auf diese Weise erhält man eine Natriumperiodatlösung mit einem pH = 5.

In diese Lösung wird 1 kg gewebter Textilstoff (medizinischer Baumwollmull) gegeben, der bei Raumtemperatur 14 Stunden im Dunkeln gelagert (aktiviert) wird. Nach der Aktivierung wird der Stoff (Dialdehydcellulose) ausgepreßt, viermal mit je 10 l Wasser gespült und dann wieder ausgepreßt. 10

Durch die Aktivierung bilden sich im Baumwollstoff reaktionsfähige funktionelle Gruppen, in diesem Fall Aldehydgruppen in einer Konzentration von 0,0625 mg-eq. pro Gramm des Textilträgers. Zur Herstellung der Pufferlösung, in diesem Fall der Phosphatpufferlösung, werden ebenfalls zwei Reaktoren verwendet. In einem werden 3,3 l Wasser unter Rühren mit 5 g Kaliumdihydrogenorthophosphat versetzt. In den zweiten Reaktor werden der selben Wassermenge unter Rühren 37 g Natriumhydrogenorthophosphat zugegeben. Es wird 10 bis 20 Minuten gemischt bis sich die Kristalle vollständig gelöst haben. 15

Dann werden beide Lösungen in einem Reaktor vermischt, wodurch man eine Phosphatpufferlösung mit einem pH von 7,5 erhält.

In die fertige Phosphatpufferlösung gibt man 0,4 g Ferment, in diesem Fall Hygrolytin, und rührt das Gemisch 10 bis 20 Minuten bis sich das Ferment gelöst hat. In die erhaltene Lösung gibt man 1 kg des aktivierten Stoffs (Dialdehydcellulose), und hält das Ganze 12 Stunden bei Raumtemperatur. Durch kovalente chemische Bindungen wird das Ferment dabei immobilisiert. Der Stoff wird solange gespült, bis in der durchgelaufenen Flüssigkeit kein Eiweiß mehr nachweisbar ist. Dann wird der Stoff ausgepreßt und 24 Stunden an der Luft getrocknet. Auf diese Weise erhält man ein Material, in diesem Fall ein Baumwollgewebe, das biologisch aktiv ist und eine prolongierte Wirkung aufweist. Die Menge des immobilisierten Ferments, in diesem Fall Hygrolytin, die durch die Fermentabnahme in der Lösung bestimmt wird, beträgt 0,2 mg pro Gramm des Baumwolltextilgewebes, d. h. 0,02% Masse-%. 20

Das getrocknete Material wird in medizinische Formen gebracht, z. B. in Tücher erforderlicher Größe. Dann wird es in Polyethylen-Doppelsäckchen verpackt und in bekannter Weise mit gamma-Strahlen von 25 kGy sterilisiert. 25 30

## Beispiel 2

Analog zu Beispiel 1 stellt man eine Natriumperiodatlösung her. Dazu gibt man 80 g medizinischen Baumwollmull und verfährt analog zu Beispiel 1. Dadurch erhält man ein Material mit einem Aldehydgruppengehalt von 0,78 mg-eq. pro Gramm des Textilstoffs. 35

Danach bereitet man eine Phosphatpufferlösung wie in Beispiel 1 und vermischt sie mit 0,24 g Ferment, in diesem Fall Hygrolytin. Man verfährt wie in Beispiel 1 mit anschließendem Formen zu Gazebinden.

Die Menge des immobilisierten Ferments, des Hygrolytins, beträgt 1,25 mg pro Gramm des Textilträgers (0,125%). 40

## Beispiel 3

Man bereitet wie in Beispiel 1 eine Natriumperiodatlösung, zu der man 20 g medizinischen Baumwollmull gibt und verfährt wie in Beispiel 1. Dadurch erhält man ein Material mit einem Aldehydgruppengehalt von 3,125 mg-eq. pro Gramm des Textilstoffs. 45

Danach bereitet man analog zu Beispiel 1 eine Phosphatpufferlösung und vermischt sie mit 0,192 g Ferment, in diesem Fall Hygrolytin. Es wird wie in Beispiel 1 weiterverfahren.

Die Menge des immobilisierten Ferments, des Hygrolytins, beträgt 5 mg pro Gramm des Textilträgers (0,5%). 50

## Beispiel 4

Es wird analog zu Beispiel 1 verfahren, als Ferment wird jedoch Terrilytin verwendet. Die Menge des immobilisierten Ferments, in diesem Fall Terrilytin, beträgt 0,02% der Masse des Baumwollmulls. 55

## Beispiel 5

Es wird analog zu Beispiel 1 verfahren, als Ferment wird jedoch Kollagenase verwendet. Die Menge des immobilisierten Ferments, in diesem Fall Kollagenase, beträgt 0,02% der Masse des Baumwollmulls. 60

## Beispiel 6

Es wird analog zu Beispiel 2 verfahren, als Ferment wird jedoch Terrilytin verwendet. Die Menge des immobilisierten Terrilytins beträgt 0,120% der Masse des Baumwollmulls. 65

## Beispiel 7

Es wird analog zu Beispiel 2 verfahren, als Ferment wird jedoch Kollagenase verwendet. Die Menge der immobilisierten Kollagenase beträgt 0,140% der Masse des Textilmulls.

## Beispiel 8

Es wird analog zu Beispiel 3 verfahren, als Ferment wird jedoch Terrilytin verwendet. Die Menge des immobilisierten Terrilytins beträgt 0,5% der Masse des Mulls.

## Beispiel 9

Es wird analog zu Beispiel 3 verfahren, als Ferment wird jedoch Kollagenase verwendet. Die Menge der immobilisierten Kollagenase beträgt 0,5% der Masse des Mulls.

## Beispiel 10

Es wird analog zu Beispiel 1 verfahren, als Textilmaterial wird jedoch Baumwoll-Viskose-Mull verwendet.

## Beispiel 11

Es wird analog zu Beispiel 2 verfahren, als Textilmaterial wird jedoch Baumwoll-Viskose-Mull verwendet.

## Beispiel 12

Es wird analog zu Beispiel 3 verfahren, als Textilmaterial wird jedoch Baumwoll-Viskose-Mull verwendet.

## Beispiel 13

Es wird analog zu Beispiel 1 verfahren. Zur Herstellung einer Phosphatpufferlösung mit einem pH von 6,5 gibt man jedoch 20,7 g Kaliumdihydrogenorthophosphat und 11,8 g Natriumhydrogenorthophosphat zu.

## Beispiel 14

Es wird analog zu Beispiel 1 verfahren. Zur Herstellung einer Phosphatpufferlösung mit einem pH von 7 gibt man 11,9 g Kaliumdihydrogenorthophosphat und 23,6 g Natriumhydrogenorthophosphat zu.

## Beispiel 15

Es wird analog zu Beispiel 1 verfahren, als Ferment wird jedoch Trypsin verwendet.

## Beispiel 16

Es wird analog zu Beispiel 1 verfahren, jedoch wird eine Phosphat-Zitrat-Pufferlösung mit einem pH von 7,5 verwendet, die folgendermaßen hergestellt wird: In einen ersten Reaktor gibt man 1,8 l Wasser. Bei laufendem Rührer fügt man 19,06 g Zitronensäuremonohydrat zu. In einen zweiten Reaktor mit 8,25 l Wasser gibt man bei laufendem Rührer 329,3 g Natriumhydrogenorthophosphat. Man mischt bis zur vollständigen Auflösung. Dann werden beide Lösungen miteinander vermischt. Man verfährt weiter wie in Beispiel 1.

## Beispiel 17

Es wird analog zu Beispiel 13 verfahren, es wird jedoch eine Phosphat-Zitrat-Pufferlösung verwendet, die folgendermaßen hergestellt wird: In einen Reaktor mit 1,8 l Wasser gibt man bei laufendem Rührer 71,7 g Zitronensäuremonohydrat. In einen zweiten Reaktor mit 8,25 l Wasser gibt man ebenfalls bei laufendem Rührer 224,5 g Natriumhydrogenorthophosphat. Nach Auflösung der Salze werden beide Lösungen vermischt, wodurch man eine Pufferlösung mit pH = 6,5 erhält. Es wird analog zu Beispiel 13 weiterverfahren.

## Beispiel 18

Es wird analog zu Beispiel 14 verfahren. Zur Herstellung einer Phosphat-Zitrat-Pufferlösung mit einem pH von 7 gibt man in einen Reaktor mit 1,8 l Wasser unter Rühren 38,1 g Zitronensäuremonohydrat. In einen zweiten Reaktor mit 8,25 l Wasser gibt man unter Rühren 290,5 g Natriumhydrogenorthophosphat. Nach Auflösung der Salze werden beide Lösungen vermischt. Dann wird analog zu Beispiel 14 weiterverfahren.

## Beispiel 19

Ein Reaktor wird mit 50 l 3M Salzsäure und 1 kg gestrickten Trikotagegewebe aus Polycaproamidfasern

gefüllt. Der Stoff bleibt darin 4 Stunden bei einer Temperatur von 60°C. Nach Beendigung der Hydrolyse wird die Salzsäure abgekühlt und dekantiert. Der gestrickte Trikotagestoff wird in Wasser gespült, bis keine Säure mehr nachweisbar ist. Dann füllt man den Reaktor mit 40 l 5%igem wäßrigen Glutaraldehyd, gibt 1 kg des hydrolysierten Gewebes zu, erhöht die Temperatur auf 50°C und läßt den Stoff 4 Stunden darin stehen. Dann wird die Lösung abgekühlt und dekantiert. Der Stoff wird solange mit Wasser gespült, bis der Glutaraldehydgeruch nicht mehr wahrnehmbar ist. Die Aktivierung des Gewebes ist beendet.

Durch die Aktivierung bilden sich im gestrickten Trikotagegewebe 0,0625 mg-eq. reaktionsfähige funktionelle Gruppen, in diesem Fall Aldehydgruppen, pro Gramm des Textilgewebes.

Die Phosphatpufferlösung wird analog zu Beispiel 1 hergestellt. In diese Lösung mit einem pH von 7,5 gibt man 0,66 g Ferment, in diesem Falle Terrilytin, und rührt das Gemisch 10 bis 20 Minuten bis zur vollständigen Auflösung des Ferments.

In die so erhaltene Terrilytinlösung im Phosphatpuffer (6,6 l) mit einer Fermentkonzentration von 0,01% gibt man 1 kg des aktivierten Polycaproatrid-Trikotagestoffs und läßt bei Raumtemperatur 9 Stunden stehen. Dabei wird das Ferment durch kovalente chemische Bindungen immobilisiert. Dann wird das Gewebe mit physiologischer Lösung und mit Wasser gespült, bis im Spülwasser kein Ferment (Eiweiß) mehr feststellbar ist. Seine Menge kann in an sich bekannter Weise kontrolliert werden.

Dann wird das Gewebe ausgepreßt und 24 Stunden an der Luft getrocknet. Auf diese Weise erhält man ein Material, nämlich ein gestricktes biologisch aktives Polycaproatrid-Trikotagegewebe mit einer prolongierten Wirkung.

Das Material enthält 0,02% immobilisiertes Terrilytin (0,2 mg Ferment pro Gramm der Trägersubstanz).

Das getrocknete Material wird in medizinische Formen, z. B. von Tüchern der erforderlichen Größe, gebracht. Danach wird es in Polyethylen-Doppelpakete verpackt und in an sich bekannter Weise mit gamma-Strahlen bis 25 kGy sterilisiert.

#### Beispiel 20

Das aktivierte Polycaproatrid-Trikotagegewebe wird analog zu Beispiel 19 hergestellt; es wird jedoch 10%iger Glutaraldehyd verwendet. Der Gehalt an Aldehydgruppen im Gewebe beträgt nach der Aktivierung 0,156 mg-eq. pro Gramm des Gewebes.

1 kg aktiviertes Gewebe gibt man in einen Reaktor mit 6,6 l 0,03%iger Terrilytinlösung im Phosphatpuffer mit einem pH von 7,5 und läßt bei Raumtemperatur 8 Stunden stehen. Der Stoff wird analog zu Beispiel 19 weiterverarbeitet. Das erhaltene biologisch aktive Material enthält 0,6 mg Terrilytin pro Gramm des Gewebes, d. h. 0,06% bezogen auf die Masse des Gewebes. Es wird analog zu Beispiel 19 weiterverfahren.

#### Beispiel 21

Man bereitet analog zu Beispiel 19 aktiviertes Polycaproatrid-Trikotagestoff, verwendet jedoch 15%igen Glutaraldehyd. Der Gehalt an Aldehydgruppen im Gewebe beträgt nach der Aktivierung 0,26 mg-eq. pro Gramm des Gewebes.

1 kg aktiviertes Gewebe wird mit 6,6 l 1%iger Terrilytinlösung im Phosphatpuffer mit einem pH von 7,5 übergossen und bei Raumtemperatur 10 Stunden stehengelassen. Es wird analog zu Beispiel 19 weiterverfahren.

Das erhaltene Material enthält 2 mg Terrilytin pro Gramm des Trägers, d. h. 0,2% bezogen auf die Masse des Gewebes an Ferment.

#### Beispiel 22

Es wird analog dem Beispiel 19 verfahren, jedoch als Ferment Trypsin verwendet. Das erhaltene Material enthält 0,02% immobilisiertes Trypsin auf dem Textilträger, in diesem Falle auf gestricktem Polycaproatrid-Trikotagegewebe.

#### Beispiel 23

Es wird analog zu Beispiel 20 verfahren, als Ferment wird jedoch Trypsin verwendet. 1 kg aktiviertes Polycaproatrid-Trikotagegewebe wird mit 6,6 l 0,03%iger Trypsinlösung mit Phosphatpuffer übergossen und bei Raumtemperatur 9 Stunden stehengelassen. Es wird analog zu Beispiel 20 verfahren.

Das erhaltene Material enthält 0,06% Trypsin bezogen auf die Masse des gestrickten Polycaproatrid-Trikotagegewebes.

#### Beispiel 24

Es wird analog zu Beispiel 21 verfahren. Die Immobilisierung erfolgt jedoch in 0,15%iger Trypsinlösung in Phosphatpuffer.

Das erhaltene Material enthält 0,3% Trypsin bezogen auf die Masse des Gewebes.

#### Beispiel 25

Ein mit Säure hydrolisiertes Polycaproatrid-Trikotagegewebe wird in einem Reaktor in Dimethylsulfat im 10-fachen Verhältnis von 10 bei Raumtemperatur 10 Stunden stehengelassen. Das überschüssige Dimethylsulfat

wird abgegossen. Der Stoff wird einmal mit Ethylalkohol im Flottenverhältnis von 20 bei 4°C gespült, danach dreimal mit dem Phosphatpuffer von pH = 7,5 bei 4°C. Das so erhaltene Gewebe weist reaktionsfähige Imidoethergruppen auf.

Die Immobilisierung des Ferments, in diesem Fall des Trypsins, erfolgt in einem Flottenverhältnis von 10 aus einer Fermentlösung mit Phosphatpuffer mit einer Konzentration von 0,04%. Das Verfahren wird bei Raumtemperatur durchgeführt und dauert 16 Stunden.

Danach wird der Stoff mit physiologischer Natriumchloridlösung und mit Wasser so lange gespült, bis kein Ferment mehr im Wasser feststellbar ist. Seine Menge wird in an sich bekannter Weise kontrolliert.

Danach wird der Stoff ausgepreßt und 24 Stunden an der Luft getrocknet. Dadurch wird biologisch aktives Material, in diesem Falle gestricktes Polycaproatid-Trikotagegewebe, erhalten, das eine prolongierte medizinische Wirkung aufweist. Das Material enthält 0,2% immobilisiertes Trypsin, d. h. 2 mg pro Gramm der Trägersubstanz.

#### Beispiel 26

Es wird analog zu Beispiel 25 verfahren, als Ferment wird jedoch Trypsin in einer 0,008%igen Trypsinlösung im Phosphatpuffer im Flottenverhältnis von 10 zwölf Stunden immobilisiert. Dabei wird ein Material mit einem 0,04%igen Gehalt an immobilisierten Trypsin, d. h. 0,4 mg pro Gramm des Trägers, erhalten.

#### Beispiel 27

Es wird analog zu Beispiel 25 verfahren, jedoch wird das Trypsin in einer 0,024%igen Trypsinlösung im Phosphatpuffer im Flottenverhältnis von 10 zehn Stunden immobilisiert. Das Material enthält 0,12% Trypsin, d. h. 1,2 mg Trypsin pro Gramm der Trägersubstanz.

#### Beispiel 28

Es wird analog zu Beispiel 19 verfahren, als Ferment wird jedoch Lysozym verwendet. Das Material enthält 0,02% Lysozym.

#### Beispiel 29

Es wird analog zu Beispiel 20 verfahren, als Ferment wird jedoch Lysozym verwendet. Das Material enthält 0,06% Lysozym.

#### Beispiel 30

Es wird analog zu Beispiel 21 verfahren, als Ferment wird jedoch Lysozym verwendet. Das Material enthält 0,2% Lysozym.

#### Beispiel 31

Es wird analog zu Beispiel 19 verfahren, als Ferment wird jedoch Protosubtilin verwendet. Das Material enthält 0,02% Protosubtilin.

#### Beispiel 32

Es wird analog zu Beispiel 20 verfahren, als Ferment wird jedoch Protosubtilin verwendet. Das Material enthält 0,06% Protosubtilin.

#### Beispiel 33

Es wird analog zu Beispiel 21 verfahren, als Ferment wird jedoch Protosubtilin verwendet. Das Material enthält 0,2% Protosubtilin.

#### Beispiel 34

Das analog zu Beispiel 1 erhaltene biologisch aktive sterile Material ist ein gewebter medizinischer Baumwollmull mit darauf immobilisierten und damit kovalent verbundenen Hygrolytin. Das Material enthält 0,2 mg Hygrolytin pro Gramm des gewebten Baumwollmulls.

Das Material in Form von medizinischen Tüchern kann zur Behandlung von Abszessen, Phlegmonen und postoperativen Komplikationen chirurgischer Nähte verwendet werden.

Bei Verwendung dieses biologisch aktiven Materials wird eine prolongierte medizinische Wirkung des Ferments bis zu 48 und sogar 96 Stunden erzielt, während das native Ferment, das zur Behandlung derselben Erkrankung verwendet wird, höchstens eine Stunde wirkt. Bei der Behandlung mit diesem biologisch aktiven Material erfolgt die vollständige Heilung der Wunde in 17 Tagen. In einzelnen Fällen verspürten die Kranken in den ersten Stunden nach dem Anlegen des Verbandes ein leichtes Brennen und Reizen der Wunde. Allergische Reaktionen traten nicht auf.

DE 40 00 197 A1

Der kovalente Charakter der Bindung zwischen dem Träger und dem Ferment des verwendeten biologisch aktiven Materials wird anhand der Aufrechterhaltung der fermentativen Aktivität nach der Behandlung des Materials mit Salzlösungen, z. B. mit Natriumchlorid, oder mit Pufferlösungen, z. B. mit Phosphatpuffer, nachgewiesen. Die physikalisch adsorbierten Eiweiße (Fermente) werden in diesem Fall von der Trägeroberfläche aus ausgewaschen.

Das Material behält seine medizinischen Eigenschaften unter normalen Lagerbedingungen 5 Jahre bei.

#### Beispiel 35

Das analog zu Beispiel 1 erhaltene biologisch aktive Material hat eine Zusammensetzung wie in Beispiel 1, enthält aber 1,25 mg Hygrolytin pro Gramm des gewebten Baumwollmulls. Bei der medizinischen Anwendung dieses Mulls mit dem immobilisierten Hygrolytin, das mit ihm kovalent verbunden ist, beträgt die Dauer der Heilwirkung 48 bis 96 Stunden. Das native Ferment ist dagegen nur 1 Stunde wirksam.

Bei der Behandlung mit diesem biologisch aktiven Material tritt die vollständige Heilung der Wunde in 15 Tagen ein. Die anderen Ergebnisse sind analog zu Beispiel 34.

#### Beispiel 36

Das wie in Beispiel 1 erhaltene biologisch aktive Material hat eine Zusammensetzung wie in Beispiel 1, enthält aber 0,5 mg Hygrolytin pro Gramm des gewebten Baumwollmulls. Bei der Behandlung mit diesem biologisch aktiven Material tritt die vollständige Heilung der Wunde in 14 Tagen ein. Die anderen Ergebnisse sind analog zu Beispiel 34.

#### Beispiel 37

Das wie in Beispiel 1 erhaltene biologisch aktive Material hat eine Zusammensetzung wie in Beispiel 1, enthält aber als Textilträger gestrickten medizinischen Baumwollmull. Die Behandlungsergebnisse sind analog zu Beispiel 34.

#### Beispiel 38

Das wie in Beispiel 1 erhaltene biologisch aktive Material hat eine Zusammensetzung wie in Beispiel 1, enthält aber als Textilträger nichtgewebte Baumwollfasern. Die Behandlungsergebnisse sind analog zu Beispiel 34.

#### Beispiel 39

Das wie in Beispiel 1 erhaltene biologisch aktive Material hat eine Zusammensetzung wie in Beispiel 1, enthält jedoch als Textilträger gewebtes Leinen. Die Behandlungsergebnisse sind analog zu Beispiel 34.

#### Beispiel 40

Das wie in Beispiel 1 erhaltene biologisch aktive Material hat eine Zusammensetzung wie in Beispiel 1, enthält jedoch als Textilträger Naturseide. Die Behandlungsergebnisse sind analog zu Beispiel 34.

#### Beispiel 41

Das wie in Beispiel 19 erhaltene biologisch aktive Material hat eine Zusammensetzung wie in Beispiel 19, enthält jedoch als Textilträger gestrickten Polycaproamidstoff. Die Behandlungsergebnisse sind analog zu Beispiel 34.

#### Beispiel 42

Das wie in Beispiel 19 erhaltene biologisch aktive Material hat eine Zusammensetzung wie in Beispiel 19, enthält jedoch als Textilträger gestrickten Polyurethanstoff. Die Behandlungsergebnisse sind analog zu Beispiel 34.

#### Beispiel 43

Das wie in Beispiel 1 erhaltenen biologisch aktive Material hat eine Zusammensetzung wie in Beispiel 1, enthält jedoch als Textilträger gestricktes Viskosegewebe. Die Behandlungsergebnisse sind analog zu Beispiel 34.

#### Beispiel 44

Das wie in Beispiel 1 erhaltene biologisch aktive Material hat eine Zusammensetzung wie in Beispiel 1, enthält jedoch als Textilträger gestricktes sek.-Acetatcellulosegewebe. Die Behandlungsergebnisse sind analog zu Beispiel 34.

## Beispiel 45

Das wie in Beispiel 21 erhaltene biologisch aktive Material hat eine Zusammensetzung wie in Beispiel 21, enthält jedoch 2 mg Lysozym pro Gramm des Textilträgers. Das Material mit dem immobilisierten Lysozym, das mit dem Träger kovalent verbunden ist, weist eine prolongierte Wirkung von 48 bis 96 Stunden im Vergleich zu einer einstündigen Wirkungsdauer mit nativem Ferment auf. Bei der Behandlung mit diesem biologisch aktiven Material tritt eine vollständige Heilung der Wunde nach 15 Tagen ein.

Die Behandlung eitriger Wunden in der Phase der Hydratation mit dem immobilisierten Lysozym enthaltenden Textilmaterial trägt zur schnelleren Beseitigung der Wundinfektion, zur schnelleren Kupierung der alternativen eitrigen Entzündung, zur Reinigung der Wunden von eitrig-nekrotischen Geweben, zur Stimulierung der Synthese von Glykogen und Nukleinsäuren (DNS und RNS) in den Zellen der Wunde, zur aktiven Proliferation der Bindegewebszellen (Fibroblasten), zur Verstärkung der Kollagenose sowie zur schnelleren Verkleinerung der Wundränder und zur Kontraktion und Epithelisierung der Wunde bei.

## Beispiel 46

Das wie in Beispiel 1 erhaltene biologisch aktive Material hat eine Zusammensetzung wie in Beispiel 5, enthält jedoch 0,2 mg Kollagenase pro Gramm des Textilträgers.

Bei der Behandlung mit diesem Material tritt die vollständige Heilung der Wunde nach 16 Tagen ein. Die übrigen Behandlungsergebnisse sind analog zu den Beispielen 34 und 45.

## Beispiel 47

Das wie in Beispiel 15 erhaltene biologisch aktive Material hat eine Zusammensetzung wie in Beispiel 1. Das Material wird als Scharpie mit 1,0-mm-Fasern geformt und eignet sich zur Behandlung tiefer eitriger Stichwunden und Entzündungen im Mastdarm.

Bei der Behandlung mit diesem Material tritt eine vollständige Heilung der Wunde nach 17 Tagen ein.

## Beispiel 48

Das wie in Beispiel 15 erhaltene biologisch aktive Material hat eine Zusammensetzung wie in Beispiel 1. Das Material ist als Scharpie mit 8,0-mm-Fasern geformt und eignet sich zur beschleunigten Behandlung von Infektionsherden in Zähnen (chronische granulierende Periodontitis).

Das als Scharpie geformte Material wirkt antiexsudativ und fördert den Abfluß des Exsudats über den Wurzelkanal, der sogar gewunden und schmal sein kann, jedoch unbedingt durchlässig sein muß.

## Beispiel 49

Das wie in Beispiel 15 erhaltene biologisch aktive Material hat eine Zusammensetzung wie in Beispiel 1. Das als Scharpie mit 15-mm-Fasern hergestellte Material eignet sich zur Behandlung von Entzündungsprozessen im Mastdarm.

Der Heileffekt tritt nach 16,5 Tagen ein.

## Beispiel 50

Das wie in Beispiel 15 erhaltene biologisch aktive Material hat eine Zusammensetzung wie in Beispiel 1. Das als Pulver hergestellte Material mit einer Teilchengröße von 0,001 mm eignet sich zur Behandlung postoperativer Nahtkomplikationen.

Bei Anwendung dieses Pulvers, das biologisch, darunter auch fermentativ, aktiv ist, tritt eine vollständige Heilung der Naht nach 17 Tagen ein.

## Beispiel 51

Das wie in Beispiel 15 erhaltene biologisch aktive Material hat eine Zusammensetzung wie in Beispiel 1. Das als Pulver hergestellte Material mit einer Teilchengröße von 0,5 mm wird zur Behandlung eitrig-nekrotischer Prozesse mit komplizierter Lokalisation sowie von schwer zugänglichen Höhlungen verwendet.

Der Heileffekt tritt nach 17 Tagen ein.

## Beispiel 52

Das wie in Beispiel 15 erhaltene biologisch aktive Material hat eine Zusammensetzung wie in Beispiel 1. Das als Pulver hergestellte Material mit einer Teilchengröße von 1,0 mm wird zur Behandlung von Phlegmonen verwendet.

Der Heileffekt tritt nach 16,5 Tagen ein.

## Beispiel 53

Ein aus einem Dreischicht-Verband und einem Element zum Anheften (Klebestreifen) bestehendes Verband-

mittel setzt sich aus einer Schutzschicht, einer Absorptionsschicht und einer Wundkontaktschicht zusammen. Die letztere wird aus dem wie in Beispiel 21 erhaltenen biologisch aktiven Material hergestellt.

Dieses Verbandmittel wurde bei der Erstversorgung bei einer Verletzung der Gesäßweichteile mit einer Größe von 6 x 4 cm und einer Tiefe von 4 cm verwendet. Bei der Einlieferung des Kranken in die Klinik stellte man 12 Stunden nach dem Trauma das Ausbleiben eines Ödems bzw. von Perifokalentzündungen fest. Die Innenoberfläche der Wunde war sauber, das Gewebe lebensfähig. Eine vollständige Heilung der Wunde trat 13 Tage nach der chirurgischen Behandlung ein.

#### Beispiel 54

Ein aus einem Dreischicht-Verband und einem Element zum Anheften (Klebestreifen) bestehendes Verbandmittel setzt sich aus einer Schutzschicht, einer Absorptionsschicht und einer Wundkontaktschicht zusammen. Die Wundkontaktschicht wird aus einem wie in Beispiel 21 erhaltenen biologisch aktiven Material, die Absorptionsschicht aus einem wie in Beispiel 30 erhaltenen biologisch aktiven Stoff hergestellt.

Das Verbandmittel wurde bei der Erstversorgung einer Verletzung der Weichteile des Beines von 4 cm Länge, 3 cm Breite und 2 cm Tiefe verwendet. Bei Einlieferung des Patienten in die Klinik wurden 8 Stunden nach der Verletzung weder Ödeme noch eine Perifokalentzündung festgestellt, die innere Wundoberfläche war sauber und das Gewebe lebensfähig. Nach der chirurgischen Wundversorgung mit dem Verband trat eine vollständige Heilung der Wunde nach 11 Tagen ein.

#### Beispiel 55

Ein Verbandmittel, das aus einer dreischichtigen Binde mit einem Heftpflaster als Befestigungselement besteht, wurde hergestellt. Der Verband weist aneinanderliegend eine Schutzschicht, eine Absorptionsschicht und eine Wundkontaktschicht auf. Die Wundkontaktschicht besteht aus einem analog zu Beispiel 21 hergestellten biologisch aktiven Stoff, die Absorptionsschicht aus einem analog zu Beispiel 30 hergestellten biologisch aktiven Stoff in Form von Scharpie mit einer Faserlänge von 10 mm.

Das Verbandmittel wurde zur primären Wundversorgung bei einer Verletzung der Gesäßweichteile (Größe der Verletzung 5 x 3 cm) verwendet.

Bei der Einlieferung des Patienten in die Klinik wurden 10 Stunden nach der Verletzung weder Ödeme noch eine Entzündung festgestellt. Nach der chirurgischen Wundversorgung mit dem Verband tritt eine vollständige Heilung der Wunde nach 11,5 Tagen ein.

#### Patentansprüche

1. Biologisch aktives Material, das eine Trägersubstanz und ein darauf immobilisiertes Ferment enthält, dadurch gekennzeichnet, daß es einen Textilstoff als Träger aufweist und dieser Textilstoff ein mit ihm kovalent verbundenes Ferment enthält, wobei das Verhältnis zwischen dem Ferment und dem Träger wie folgt angegeben wird:

Ferment	0,02 bis 0,50 Masse-%
Träger	99,98 bis 99,50 Masse-%

2. Biologisch aktives Material nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß das Textilmaterial aus natürlichen Fasern besteht.

3. Biologisch aktives Material nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß das Textilmaterial aus synthetischen Fasern besteht.

4. Biologisch aktives Material nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß das Textilmaterial aus Kunststofffasern besteht.

5. Biologisch aktives Material nach einem der Ansprüche 1 bis 4, dadurch gekennzeichnet, daß der Textilstoff ein gewebter oder nichtgewebter oder ein gestrickter Stoff ist.

6. Biologisch aktives Material nach einem der Ansprüche 1 bis 5, dadurch gekennzeichnet, daß es als Fermente proteolytische Fermente enthält.

7. Biologisch aktives Material nach einem der Ansprüche 1 bis 5, dadurch gekennzeichnet, daß es als Fermente kollagenolytische Fermente enthält.

8. Biologisch aktives Material nach einem der Ansprüche 1 bis 5, dadurch gekennzeichnet, daß es als Fermente bakteriolytische Fermente enthält.

9. Biologisch aktives Material nach einem der Ansprüche 1 bis 8, dadurch gekennzeichnet, daß es in Form von Scharpie mit einer Fasergröße von 1,0 bis 15 mm vorliegt.

10. Biologisch aktives Material nach einem der Ansprüche 1 bis 8, dadurch gekennzeichnet, daß es in Form eines Pulvers mit einer Teilchengröße von 0,001 bis 1,0 mm vorliegt.

11. Verfahren zur Herstellung des biologisch aktiven Materials nach einem der Ansprüche 1 bis 10, die die Vorbereitung (Aktivierung) des Trägers, die Immobilisierung des Ferments auf dem Träger unter Verwendung einer Pufferlösung, das darauffolgende Spülen und Trocknen und die Herstellung medizinischer Formen aus dem erhaltenen Material vorsieht, dadurch gekennzeichnet, daß der chemisch inaktive Träger, in diesem Fall ein Textilträger, zur Bildung von reaktionsfähigen funktionellen Gruppen mit einem Gehalt von 0,0625 bis 1,25 mg-eq. pro Gramm des Trägers aktiviert wird, der biologisch aktive Stoff, in diesem Fall



ein Ferment, aus einer Pufferlösung mit einem pH von 6,5 bis 7,5 etwa bei Raumtemperatur in 8 bis 16 Stunden auf den voraktivierten Träger unter Bildung kovalenter chemischer Bindungen zwischen dem Textilträger und dem Ferment immobilisiert wird, das erhaltene Material in an sich bekannter Weise ausgepreßt und mit Wasser gespült wird, bis das Spülwasser fermentfrei ist, das Material etwa bei Raumtemperatur (ca. 20°C) getrocknet wird, hermetisch verpackt und sterilisiert wird.

12. Verfahren nach Anspruch 11, dadurch gekennzeichnet, daß die Sterilisation mit Hilfe von gamma-Strahlen in Dosen von 25 kGy durchgeführt wird.

13. Verfahren nach Anspruch 11 oder 12, dadurch gekennzeichnet, daß ein cellulosehaltiger Textilträger durch Oxidation mit Alkaliperiodat bis zur Bildung von Dialdehydcellulose aktiviert wird, die 0,0625 bis 3,125 mg-eq. reaktionsfähige funktionelle Gruppen pro Gramm des Trägers enthält.

14. Verfahren nach Anspruch 11 oder 12, dadurch gekennzeichnet, daß der keine Celluloseeinheiten enthaltende Textilträger aus Kunststoffasern säurehydrolytisch mit darauffolgendem Spülen in Wasser und durch die Reaktion des hydrolysierten Trägers mit einer Lösung eines reaktionsfähigen funktionelle Gruppen enthaltenden Stoffes bis zur Erzielung eines Gehalts an reaktionsfähigen Gruppen von 0,0625 bis 0,3125 mg-eq. pro Gramm des Trägers aktiviert wird.

15. Verfahren nach Ansprüchen 11 oder 12 und 14, dadurch gekennzeichnet, daß der hydrolysierte Träger mit einer Glutaraldehydlösung versetzt und danach mit Wasser gespült wird.

16. Verfahren nach Ansprüchen 11 oder 12 und 14, dadurch gekennzeichnet, daß der hydrolysierte Träger mit einer Dimethylsulfatlösung versetzt wird und danach mit Ethylalkohol und mit Phosphatpuffer gespült wird.

17. Verbandmittel, das aus einem dreischichtigen Verband mit einer Schutzschicht, einer Absorptionsschicht und einer Wundkontaktschicht besteht, dadurch gekennzeichnet, daß es mindestens eine Schicht aus dem biologisch aktiven Material nach einem der Ansprüche 1 bis 8 aufweist.

18. Verbandmittel nach Anspruch 17, dadurch gekennzeichnet, daß die Wundkontaktschicht aus dem biologisch aktiven Material nach einem der Ansprüche 1 bis 8 und die Absorptionsschicht aus einem Textilmaterial, das keinen biologisch aktiven Stoff enthält, hergestellt ist.

19. Verbandmittel nach Anspruch 17, dadurch gekennzeichnet, daß die Wundkontaktschicht aus dem biologisch aktiven Material nach einem der Ansprüche 1 bis 8 und die Absorptionsschicht aus dem biologisch aktiven Material nach einem der Ansprüche 1 bis 5 und 7 bis 10 hergestellt ist.